

Antikoagulatsioon kodade virvendusarütmia puhul

Alar Irs

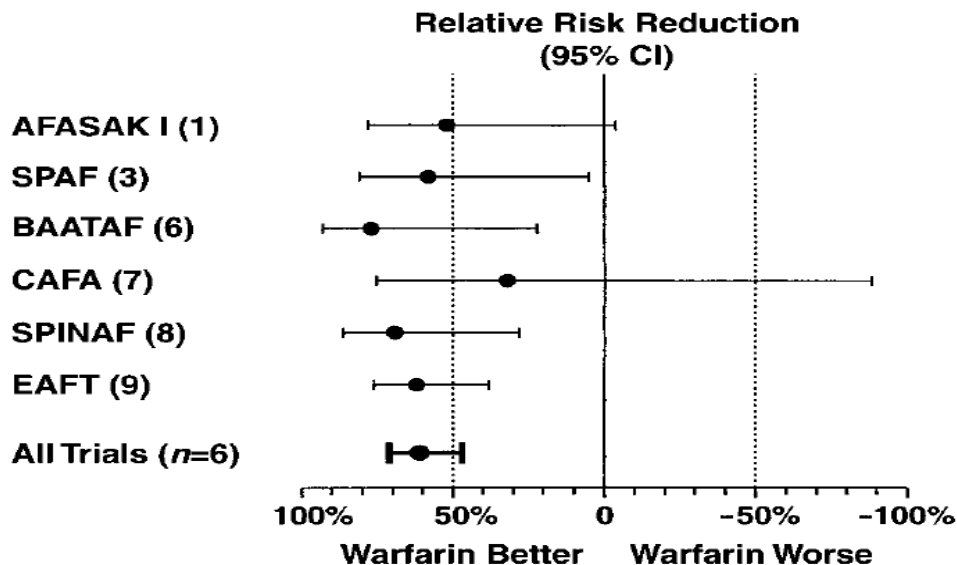
TÜ Kliinikumi südamekliinik ja radioloogiakliinik
Eesti Kardioloogide Selts

Kliiniline raamistik

- KVA-ga kaasneb arteriaalse trombemboolia riski suurenemine, seda saab raviga vähendada
- Trombemboolia riski suurust saab ligikaudselt hinnata, dünaamiline
- Verejooksu riski suurust saab ligikaudselt hinnata ja seda saab/tuleb vähendada
- Patsiendi iseärasused mõjutavad trombemboolia ennetust

Antikoagulatsiooni kasu insuldi vältimisel KVA patsientidel

Adjusted-Dose Warfarin Compared with Placebo



Insuldirisk aastas, %	Insuldiriski vähenemine, %	NNT
3,2	2,0	50
4,0	2,5	40
6,7	4,2	24
9,8	6,1	16
9,6	6,0	17

Hart RG et al. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.

Trombemboolia riski hindamine

- Kasutusel on mitmeid hindamisskaalasid, mis enamasti esitavad samade riskifaktorite erinevaid kombinatsioone
- Eesti ravijuhend soovib $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skoori kasutamist
- Sama soovivad ka paljud teised juhendid, mitmed soovivad eirata sugu riskifaktorina (RR 1.2-1.3) , pidades seda pigem riski modifikaatoriks

CHADS ₂ (10)	CHA ₂ DS ₂ -VASc (11)	ABC stroke (12)	ATRIA (13) without prior stroke	ATRIA (13) with prior stroke
-------------------------	---	-----------------	---------------------------------	------------------------------

A. THROMBOEMBOLIC RISK SCORES

Congestive heart failure (1 point)	Congestive heart failure (1 point)	Age (44–90 years)	Age (years) ≥ 85 (6 points) 75–84 (5 points) 65–74 (3 points) <65 (0 points)	Age (years) ≥ 85 (9 points) 75–84 (7 points) 65–74 (7 points) <65 (8 points)
Hypertension (1 point)	Hypertension (1 point)	Biomarkers (Troponin I and NT-proBNP)	Female sex (1 point)	Female sex (1 point)
Age ≥75 years (1 point)	Age ≥75 years (2 points)	Clinical history of stroke/TIA	Diabetes (1 point)	Diabetes (1 point)
Diabetes (1 point)	Diabetes (1 point)		Congestive heart failure (1 point)	Congestive heart failure (1 point)
Previous stroke/TIA (2 points)	Previous Stroke/TIA (2 points)		Hypertension (1 point)	Hypertension (1 point)
	Vascular disease* (1 point)		Proteinuria (1 point)	Proteinuria (1 point)
	Age (65–74 years) (1 point)		eGFR < 45 ml/min or ESRD (1 point)	eGFR < 45 ml/min or ESRD (1 point)
	Female sex (1 point)			

Lisa 8. Trombemboolia ja veritsuse risikiskoorid - CHAD₂DS₂-VASc skoor KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks

	Riskitegur	Skoor	Selgitus
C	Südamepuudulikkus	1	Parema, vasaku või mõlema vatsakese puudulikkuse sümptomid, mida kinnitavad südame düsfunktsiooni näitavad uuringute tulemused
H	Hüpertensioon	1	Arteriaalne vererõhk üle 140/90 mmHg vähemalt kahel mõõtmisel või antihüpertensiivne ravi
A _s	Vanus ≥ 75 a	2	
D	Diabeet	1	Paastuglükoos üle 7 mmol/l või diabeediravi
S ₂	Ajuinfarkt, TIA, trombembol	2	
V	Vaskulaarhaigus	1	Varasem müokardiinfarkt, stenokardia, perkutaanne koronaarinterventsioon või aortokoronaarne šuntimine Klaudikatsioon, kõhuaordi või alajäsemearterite perkutaanne interventsioon või operatsioon, kõhu- või rindkereoperatsioon, arteri- või veenitromboos
A	Vanus 65...74 a	1	
Sc	Naissugu	1	

Antikoagulantravi näidustus trombemboolia riski alusel

- | | | |
|----|---|--|
| 17 |  | Kui $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, määrake KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi.
Tugev soovitus, kõrge tõendus. |
| 18 |  | Kui $CHA_2DS_2-VASc = 1$, kaaluge KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi määramist,
võttes arvesse verejooksuriski.
Nõrk soovitus, madal tõendus. |
| 19 |  | Ärge määrake pikaajalist antikoagulantravi trombemboolia riskiteguriteta KVA-ga patsiendile (kui $CHA_2DS_2-VASc = 0$).
Tugev soovitus, kõrge tõendus. |

Antikoagulantravi alustamist õigustava ajuinfarktirisiki alampiiri uuringus oli Markovi mudeli järgi K-vitamiini antagonistide kasutamine netokasulik ajuinfarkti 1,7% aastase riski puhul ning OSAK-i kasutamine 0,9% riski puhul.

Eckman MH jt. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(1):14-21.

Verejooksu risk

- Eesmärk ei ole numbri dokumenteerimine, vaid verejooksu riski minimeerimine

HAS-BLED (14)	ATRIA (15)	HEMORR ₂ HAGES (16)	ORBIT-AF (17)	ABC bleeding (18)
B. HEMORRHAGIC RISK SCORES				
Hypertension (uncontrolled) (1 point)	Anemia (3 points)	Hepatic/renal disease (1 point)	Age ≥ 75 years (1 point)	Age
Abnormal renal/ liver function (1 point)	eGFR < 30 ml/min or Dialysis (3 points)	Alcohol abuse (1 point)	Reduced hemoglobin/ haematocrit/ history of anemia (2 points) **	Biomarkers***
Stroke (1 point)	Age ≥ 75 years (2 points)	Malignancy (1 point)	Bleeding history (2 points)	Clinical history of bleeding
Bleeding history (1 point)	Prior hemorrhage (1 point)	Older ≥ 75 years (1 point)	eGFR < 60 ml/min/1.73m ² (1 point)	
Labile INR (1 point)	Hypertension (1 point)	Reduced platelet count < 75,000 or antiplatelet therapy (1 point)	Antiplatelet drug use (1 point)	
Elderly > 65 years (1 point)		Re-bleeding risk (2 points)		
Drugs/alcohol use (1 point)		Hypertension (uncontrolled) (1 point)		
		Anemia (1 point)		
		Genetic factors (CYP2C9*2, CYP2C9*3) (1 point)		
		Excessive fall risk (neuropsychiatric disease) (1 point)		
		Stroke (1 point)		

*Peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque.

** < 13mg/dL in men and < 12 mg/dL in women; haematocrit (< 40% in men and < 36% in women).

***Including growth differentiation factor-15 (GDF-15), Troponin T (cTnT-hs) and hemoglobin.

Lisa 9. HAS-BLED-i skoor KVA-ga patsiendi veritsusriski hindamiseks

	Riskitegur	Skoor	Selgitus
H	Hüpertensioon	1	Süstoolne arteriaalne vererõhk > 160 mmHg
A	Neeru- ja/või maksafunktsiooni häire	1/2	Neeruasendusravi, neerutransplantaat või kreatiniin > 200 µmol/l Maksatsirroos või bilirubiin > 2 korra või ASAT/ALAT/ALP > 3 korra üle referentspiiri
S	Insult	1	Insult anamneesis
B	Veritsus	1	Oluline veritsus anamneesis või kalduvus veritsustele
L	Labiilne INR	1	Alla 60% mõõtmistest eesmärkvahemikus
E	Vanus > 65 a	1	Antiagregandid, MSPVR
D	Ravimid ja/või alkohol	1/2	8 või rohkem ühikut nädalas

Verejooksu riski hindamine ja mõjutamine

- | | | |
|----|---|---|
| 15 |  | Hinnake KVA-ga patsiendi verejooksuriski enne antikoagulantravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, dokumenteerige, korrigeerige mõjutatavaid riskitegureid.
Töörühma praktiline soovitus. |
| 16 |  | KVA-ga patsiendi verejooksuriski hindamiseks võite kasutada HAS-BLED-i skoori (vt lisa 9).
Nõrk soovitus, madal tõendus. |

Töörühm pidas verejooksuriski hindamist antikoagulantravi alustamise eel ning ravi ajal väga oluliseks. Lisaks veritsusriski hindamisele saab mõnda veritsuse riskitegurit, eelkõige arteriaalset rõhku, INR-i stabiilsust, kaasuvat farmakoteraapiat ning alkoholi kasutamist, ravi ajal mõjutada.

Antikoagulantravi määramine

- Vastunäidustuste hindamine
- Patsiendi ja lähedaste teavitamine ravi eesmärgist, tõhususest ja kõrvaltoimetest
- Patsiendi nõusolek
- Ravimi ja annuse valimine ja selgitamine
- Jälgimise plaan

Vastunäidustused p/o antikoagulatsiooniks

Esinevad harva

- Ülitundlikkus toimeaine või abiaine suhtes
- Kliiniliselt oluline verejooks
- Koagulopaatiaga maksapuudulikkusest tingitud veritsusrisk
- Raske trombotsütopeenia ($< 50 \times 10^9/L$)
- Olulisele verejooksule disponeeriv seisund, nt GI haavand, verejooksuriskiga pahaloomuline kasvaja, hiljutine kesknärvisüsteemi trauma, hiljutine kesknärvisüsteemi või silma löökus, hiljutine intrakraniaalne verejooks, söögitoru veenilaiendid, AV malformatsioonid, veresoonte aneurüsmid, spinaalsed või tserebraalsed veresooneanomaaliad
- Samaaegne ravi muu antikoagulandiga
- Olulised koostoimed (ravimispetsiifiline)
- Raske neerupuudulikkus (ravimispetsiifiline)
- Rasedus ja rinnaga toitmine
- (Veritsuse korrigeerimata modifitseeritavad riskifaktorid)

Antikoagulantravi määramine

- Vastunäidustuse hindamine
- Patsiendi ja lähedaste teavitamine ravi eesmärgist, tõhususest ja kõrvaltoimetest
- Patsiendi nõusolek
- Ravimi ja annuse valimine ja selgitamine
- Jälgimise plaan

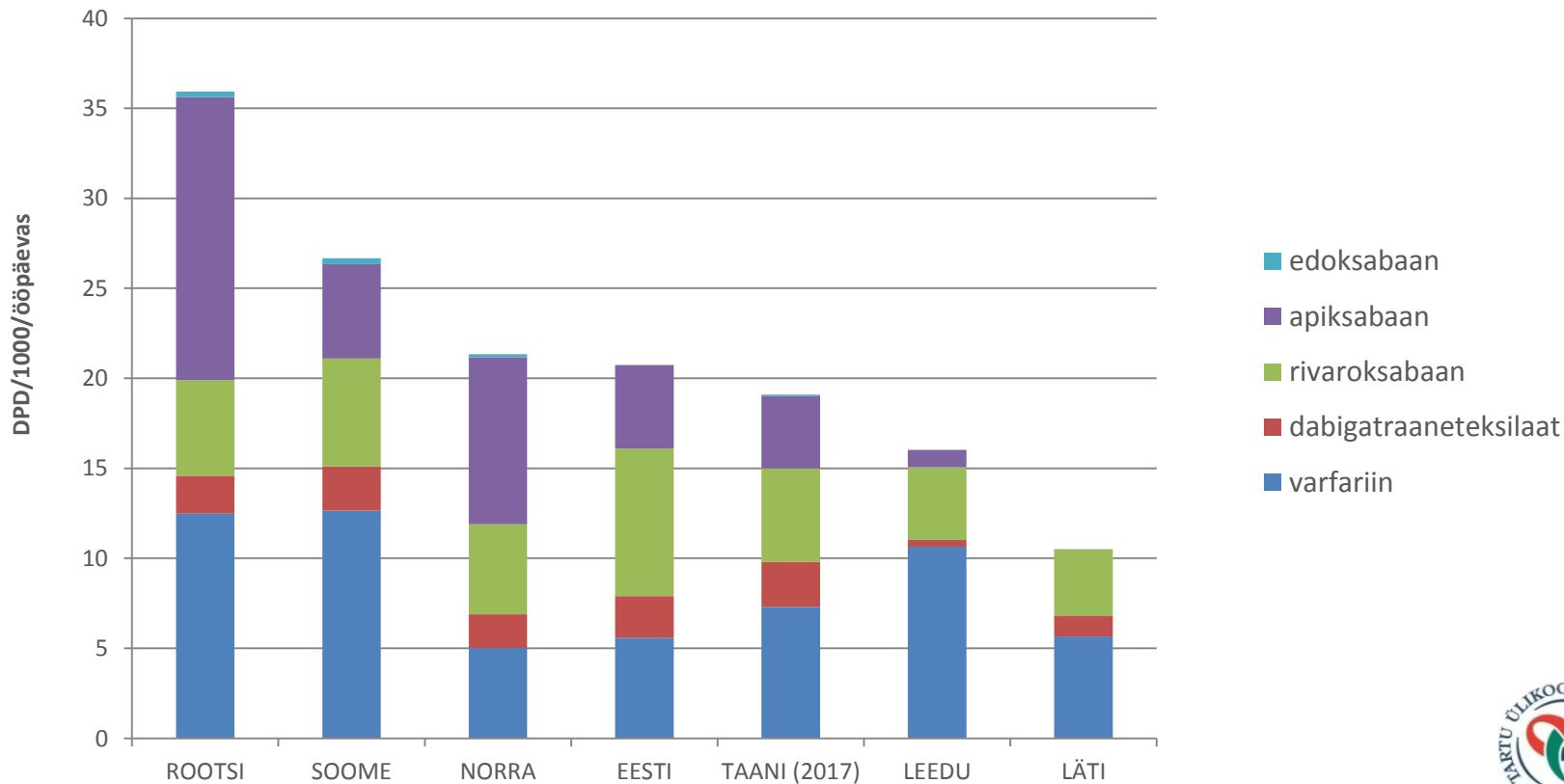
Antikoagulandi valik

20		Tutvustage patsiendile kõiki antikoagulante ja ravimit valides võtke arvesse patsiendi eelistust. Töörühma praktiline soovitus.
21		KVA-ga patsiendile antikoagulanti valides võite veritsuste väiksema riski tõttu eelistada OSAK-it (trombiini või Xa-faktori inhibiitorit). Nõrk soovitus, tugev tõendatus.
22		Kui KVA-ga patsient saab juba ravi K-vitamiini antagonistiga (varfariin) ja $\geq 70\%$ kontrollimistest vastab INR eesmärkväärtusele, ei ole vaja ravi vahetada. Töörühma praktiline soovitus.

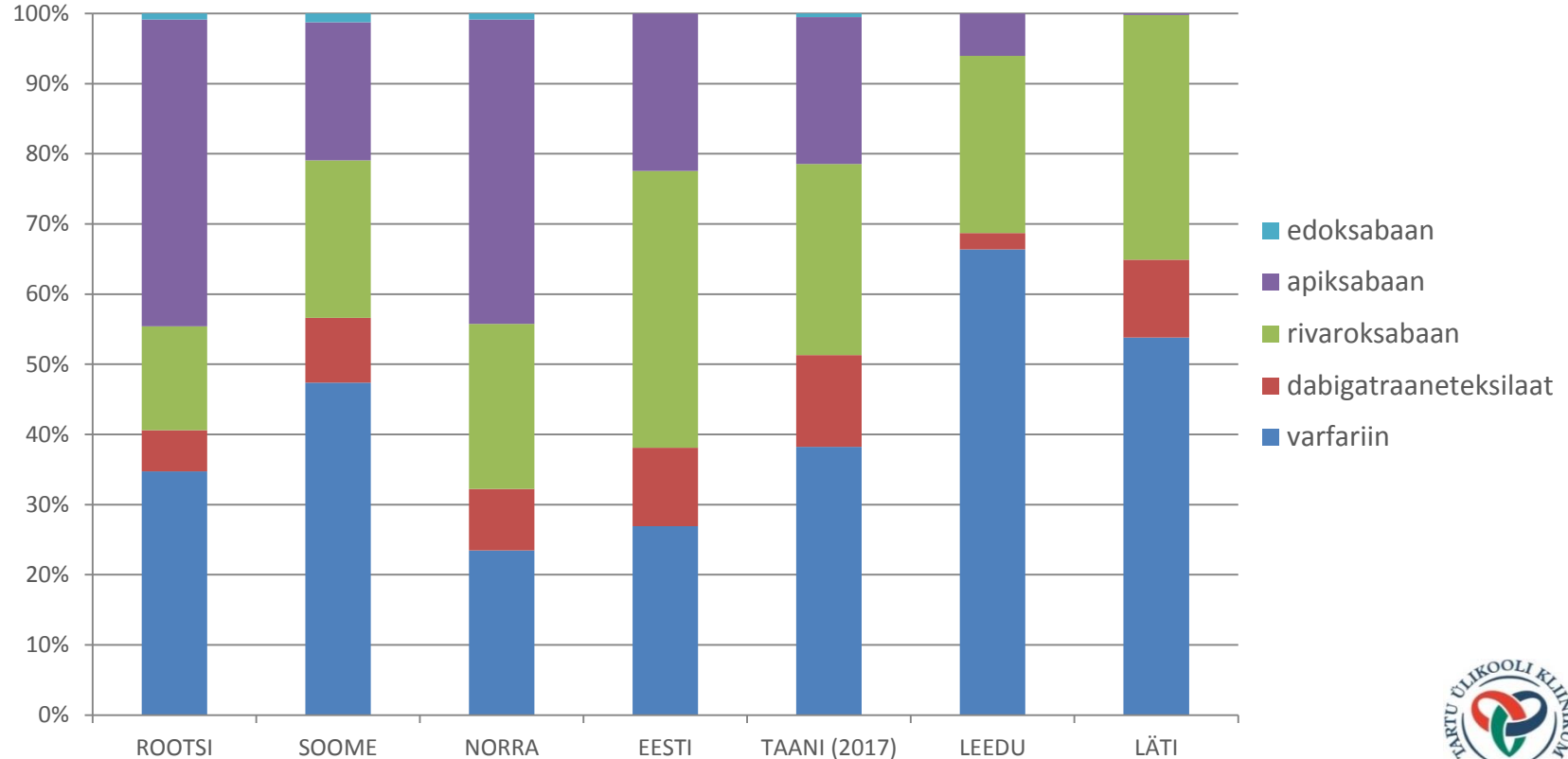
Antikoagulandi valik

23		Mehaanilise klapiproteesi või hemodünaamiliselt olulise mitraalstenooosi puhul kasutage KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks K-vitamiini antagonistide (nt varfariini). Tugev soovitus, kõrge tõendus.
24		Ärge kasutage mehaanilise klapiproteesi puhul KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks otsese toimega suukaudset antikoagulant (trombiini või Xa-faktori inhibiitorit). Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.
25		Ärge kasutage KVA-ga patsiendil trombemboolia profülaktikaks antiagregantravi, kui selle kasutamiseks ei ole muid näidustusi. Tugev soovitus, mõõdukas tõendus.

Varfariini ja OSAK kasutamine Eestis ja lähiriikides 2018 (DPD/1000/ööpäevas)



Varfariini ja OSAK kasutamise osakaalud Eestis ja lähiriikides 2018



Patsiendi jälgimine

Ravi alustav arst:

- kontrollib ravi näidustatust
- määrab hemogrammi, ALAT-i, kreatiniini ja eGFR-i (CKD-EPI), teeb hemostaasi uuringud
- hindab patsiendi veritsusriski ja nõustab selle vähendamise osas (sh arteriaalne rõhk, muud ravimid, alkohol, kukkumisrisk jm), kaalub prootonpumba inhibiitori (PPI) ennetava kasutamise vajadust seedetrakti ülaosa veritsuse suure riski puhul
- valib koostöös patsiendiga antikoagulandi
- määrab antikoagulandi annuse patsiendi eripärade järgi
- selgitab ravimi tarvitamise eesmärgi ja pideva kasutamise vajalikkust, annab juhised raviks
- täidab ja annab patsiendile ravimi kasutajakaardi
- korraldab ravi jälgimise, jääb vajaduse korral ravi koordineerima

Patsiendi jälgimine

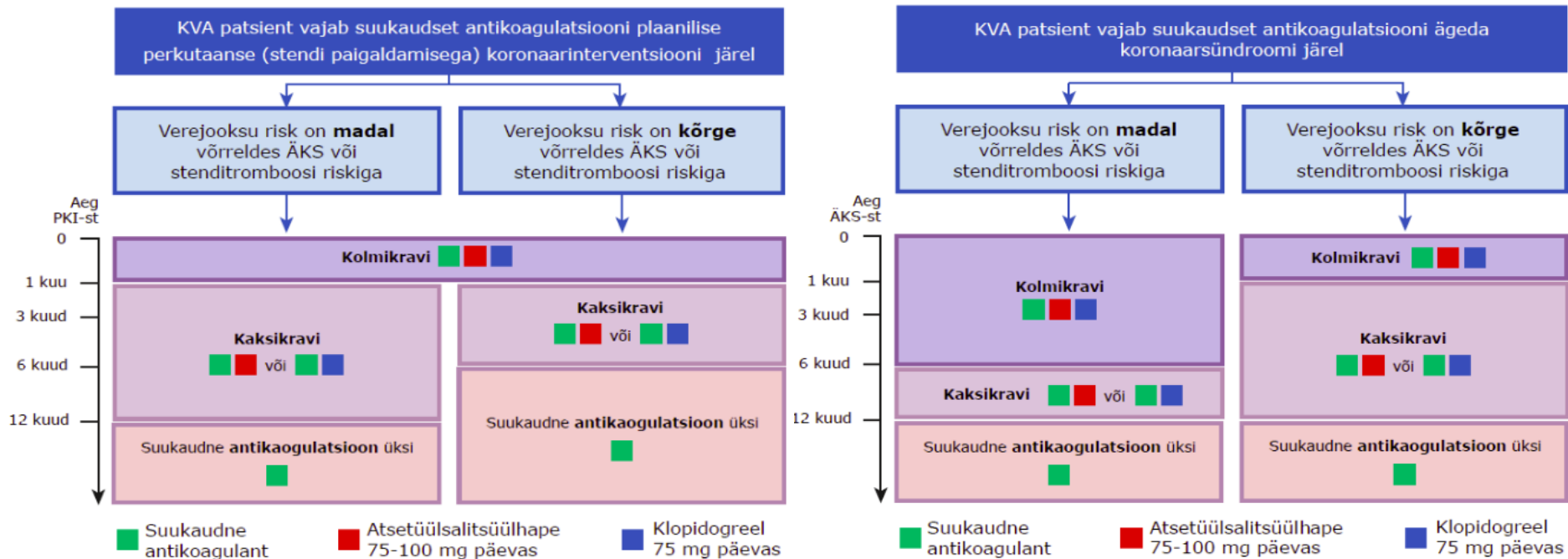
Ravi jälgimise sagedus

- stabiilse varfariinravi puhul
 - INR igal kuul, vajaduse korral (nt interakteeruvate ravimite lisamisel) sagedamini
 - täismahus jälgimisvisiit iga 6 kuu järel või ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
- OSAK-i puhul
 - ≥ 75 -aastased ja pödurad patsiendid vähemalt iga 6 kuu järel
 - kui $\text{eGFR (CKD-EPI)} \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, siis intervall kuudes = $\text{eGFR}/10$
 - ägeda haigestumise korral, mis võib maksa- või neerufunktsiooni mõjutada
 - ülejäänud juhtudel kord aastas

Jälgimisvisiidil

- Trombemboolia
- Veritsused
- Muud kõrvaltoimed
- Ravikoostöö
- Teised ravimid, lisandid
- Laborianalüüsid
- Annuse jätkuv sobivus
- Kasu/kahju suhe
- Dokumenteerimine
- Vajadusel spetsialist
- Ravi eesmärgi ja juhiste meenutamine, edasine jälgimine

Koronaarhaigus ja -interventsioonid



Abiks on ESC 2019 krooniliste koronaarsündroomide ravijuhend

- Soovitab kaasuva KKS korral eelistada OSAK (apiksabaan 5 mg x 2, dabigatraan 150 mg x 2, edoksabaan 60 mg x 1, rivaroksabaan 20 mg x 1)
- Rivaroksabaani või dabigatraani valides soovitab olulise veritsusriski puhul kasutada redutseeritud annust
- Olulise veritsusriski puhul soovitab komplikatsioonideta PKI järel kaaluda kolmikravi lõpetamist 1 nädala järel
- Kõrge tromboosiriski puhul soovitab 1-6 kuulist kolmikravi
- Keskmise või kõrge tromboosiriski puhul lubab kolmikravi asemel kaaluda antikoagulandi ja tikagreloori või prasugreeli kaksikravi

Oluline veritsusrisk

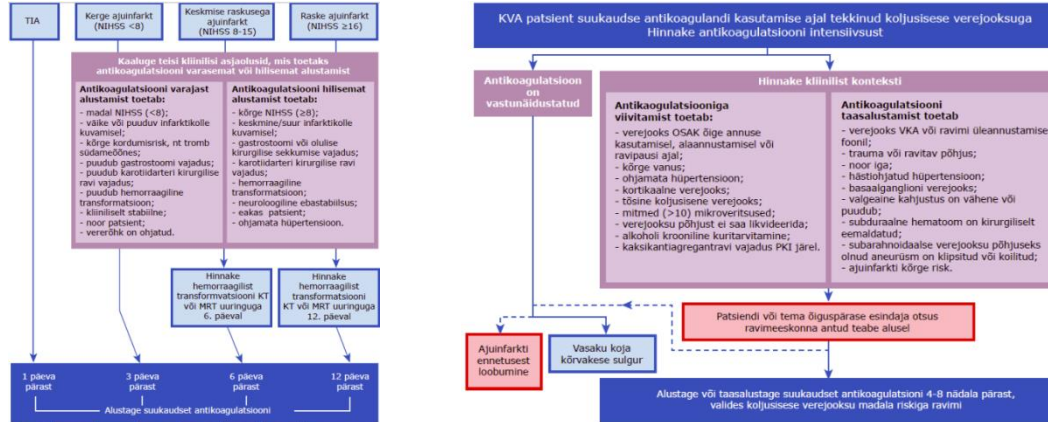
- Intratserebraalne verejooks või ajuinfarkt anamneesis, muu intrakraniaalne patoloogia anamneesis
- Hiljutine GI verejooks või oletatavalt GI verekaotusest tingitud aneemia, suurenenud veritsusriskiga seotud muu GI patoloogia
- Maksapuudulikkus, veritsusdiatees või koagulopaatia
- Väga kõrge vanus või 'haprus'
- Raske neerupuudulikkus (dialüüs või $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)

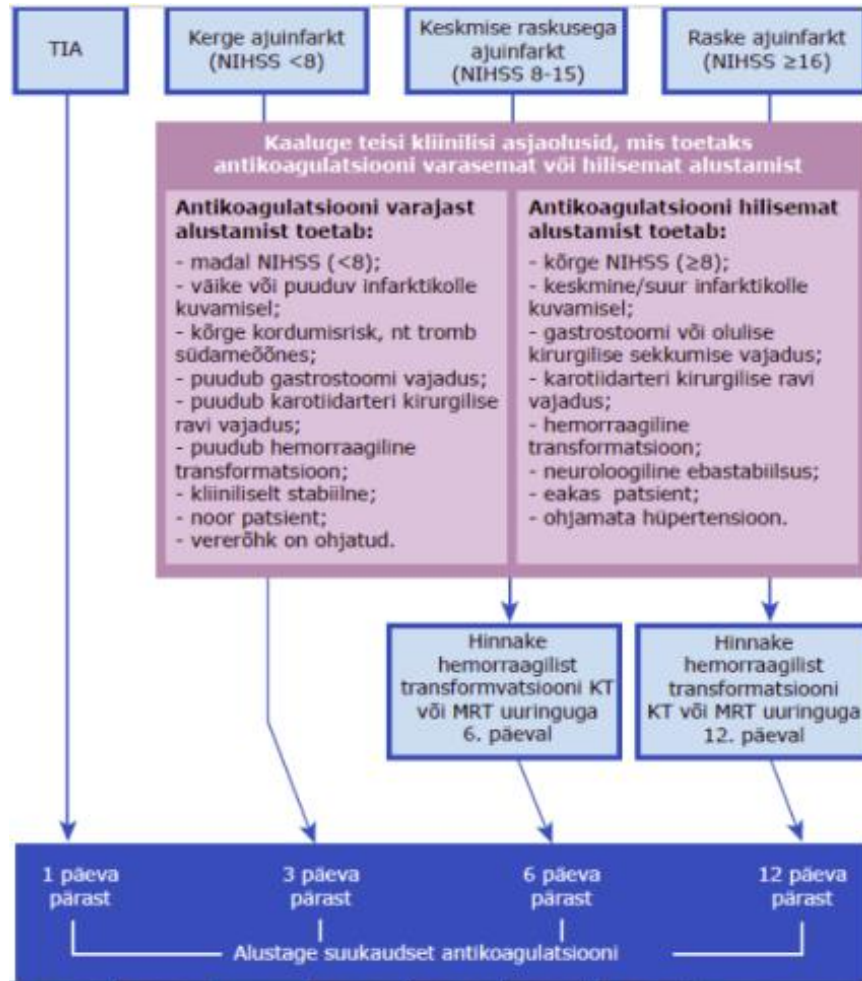
Kõrge tromboosirisk

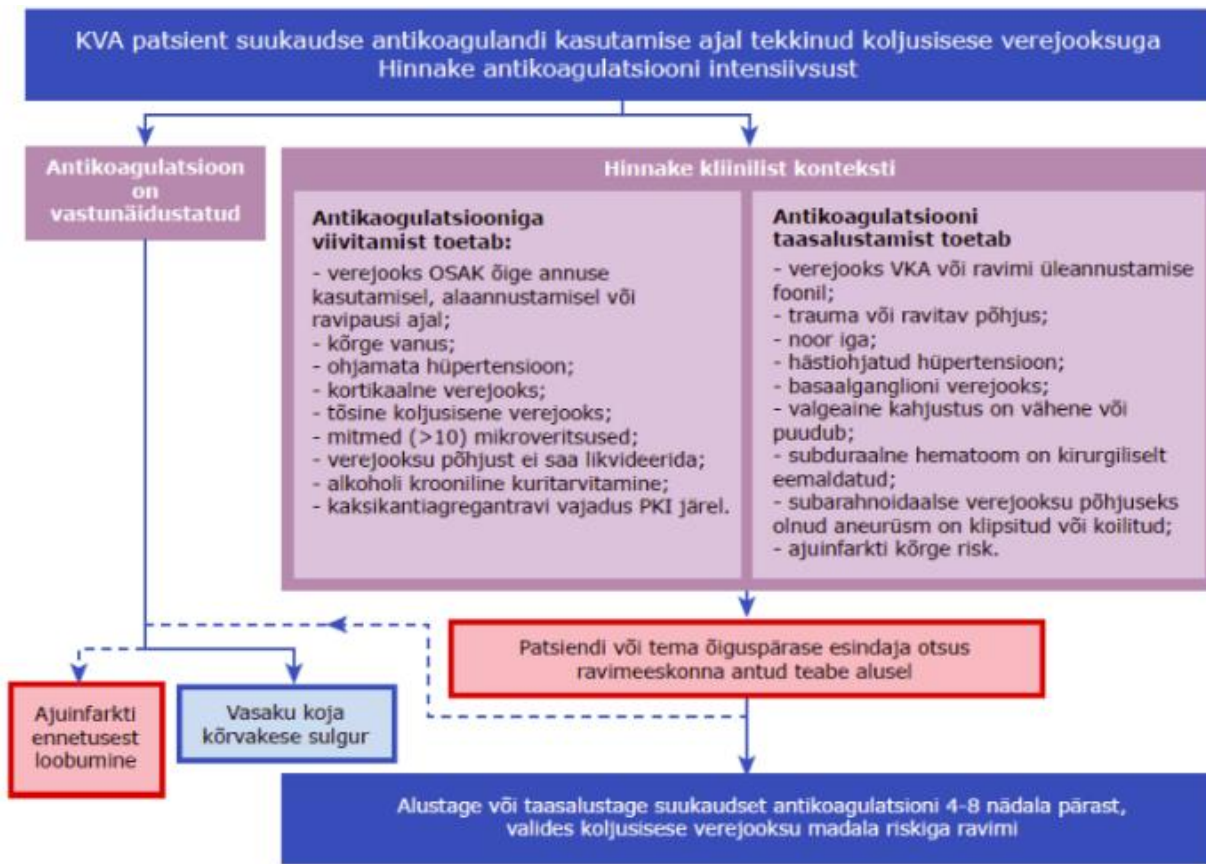
- Võtab arvesse a) stenditromboosi tekke riski ja b) surma riski, kui tromboos tekib.
- Riskifaktorid on
 - vasaku pärgarteri peatüve, eesmise vatsakestevahelise haru proksimaalosa või ainsa avatud haru stentimine,
 - suboptimaalne stendi paigaldumine,
 - stendi kogupikkus üle 60 mm,
 - diabeet,
 - krooniline neeruhaigus,
 - kahe stendiga lahendatud bifurkatsioon,
 - Kroonilise oklusiooni angioplastika,
 - varasem stenditromboos adekvaatse ravi foonil.

Antikoagulatsiooni taasalustamine ajuinfarkti ja –hemorraagia järel

Eesti juhend tugineb Euroopa Kardioloogide Seltsi soovitustele, vt lisad (tõendus puudub)







Trombemboolia ennetus

- | | | |
|----|--|--|
| 14 |  | KVA-ga patsiendi trombemboolia riski hindamiseks kasutage CHA ₂ DS ₂ -VASc skoori (vt lisa 8).
Tugev soovitus, kõrge tõendatus. |
| 15 |  | Hinnake KVA-ga patsiendi verejooksuriski enne antikoagulantravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, dokumenteerige, korrigeerige mõjutatavaid riskitegureid.
Töörühma praktiline soovitus. |
| 16 |  | KVA-ga patsiendi verejooksuriski hindamiseks võite kasutada HAS-BLED-i skoori (vt lisa 9).
Nõrk soovitus, madal tõendatus. |
| 17 |  | Kui CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 , määrake KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi.
Tugev soovitus, kõrge tõendatus. |
| 18 |  | Kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, kaaluge KVA-ga patsiendile trombemboolia vältimiseks antikoagulantravi määramist, võttes arvesse verejooksuriski.
Nõrk soovitus, madal tõendatus. |
| 19 |  | Ärge määrake pikaajalist antikoagulantravi trombemboolia riskiteguriteta KVA-ga patsiendile (kui CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0).
Tugev soovitus, kõrge tõendatus. |

Antikoagulandi valik

- | | | |
|----|--|---|
| 20 |  | Tutvustage patsiendile kõiki antikoagulante ja ravimit valides võtke arvesse patsiendi eelistust.
Töörühma praktiline soovitus. |
| 21 |  | KVA-ga patsiendile antikoagulanti valides võite veritsuste väiksema riski tõttu eelistada OSAK-it (trombiini või Xa-faktori inhibiitorit).
Nõrk soovitus, tugev tõendus. |
| 22 |  | Kui KVA-ga patsient saab juba ravi K-vitamiini antagonistiga (varfariin) ja $\geq 70\%$ kontrollimistest vastab INR eesmärgväärtusele, ei ole vaja ravi vahetada.
Töörühma praktiline soovitus. |
| 23 |  | Mehaanilise klappiproteesi või hemodünaamiliselt olulise mitraalstenoosi puhul kasutage KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks K-vitamiini antagonistide (nt varfariini).
Tugev soovitus, kõrge tõendus. |
| 24 |  | Ärge kasutage mehaanilise klappiproteesi puhul KVA-ga patsiendil antikoagulatsiooniks OSAK-it (trombiini või Xa-faktori inhibiitorit).
Tugev soovitus, mõõdukas tõendus. |
| 25 |  | Ärge kasutage KVA-ga patsiendil trombemboolia profülaktikaks antiagregantravi, kui selle kasutamiseks ei ole muid näidustusi.
Tugev soovitus, mõõdukas tõendus. |

Vt lisaks: Euroopa Kardioloogide Seltsi ja elektrofüsioloogide organisatsiooni juhendid

- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
- The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation
<https://academic.oup.com/europace/article/20/8/1231/4939499>

Aitäh!

Alar.Irs@kliinikum.ee

